

# 新生児に対する鉄剤投 与のガイドライン 2017

早産児・低出生体重児の重症貧血予防と神経発達と成長の向上を目的として

Ver1.2

日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会内 鉄剤補充ガイドライン作成小委員会

## < 1 > 諸言

新生児は生理的に鉄欠乏性貧血をきたしやすく、早産児・低出生体重児では重症化の危険性が高い。早産児の貧血は、その発症時期と病因により、早期貧血と晚期貧血に大別される。早期貧血は、胎内から胎外への高濃度酸素暴露に伴い、出生後のエリスロポエチン産生が抑制されていることが原因である。晚期貧血は鉄欠乏が主たる原因であり、生後4～8週に出現する。さらに身体発育に対する貯蔵鉄の絶対量の不足も増悪因子となっている。これらの病態に対して1950年代から早産児への鉄剤投与が検討されてきており、救命率の向上と栄養管理の進歩とともにその投与方法の検討が重ねられてきた。

本邦の新生児栄養フォーラム小委員会鉄剤投与委員会では、科学的根拠(EBM)に基づいた「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」を2003年に刊行した。ガイドライン刊行以降の鉄剤投与に関する根拠に基づく医療の進展として、早産児の栄養管理と神経発達予後との関連が強調されるようになった。鉄は、脳エネルギー代謝、神経伝達、髄鞘化などに関係し、鉄欠乏は発達段階の脳に及ぼす影響が大きいことが報告されるようになった。また、鉄欠乏とともに、鉄過剰による酸化ストレスが懸念されるようになった。体内の鉄イオンが過剰な状態になると体内での活性酸素が増加し、さらにFenton反応によるフリーラジカル産生の悪循環に陥る。早産児においては慢性肺疾患、壊死性腸炎、未熟児網膜症、脳室周囲白質軟化症などが、鉄過剰に伴う活性酸素種に起因すると考えられてきている。このような科学的根拠の蓄積を考慮して、2013年よりガイドライン改訂作業を開始した。

「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」の目的は、早産児を対象に、経口鉄剤補充によって、正期産児の鉄貯蔵状態に近づけることであった。改訂にあたり、対象は新生児とし、ガイドラインの目的は新生児の重症貧血の予防(輸血回数の減少)および成長・神経発達の向上に変更した。作成方法は、「Mindsの診療ガイドライン作成の手引き2014」に従った。国内外の論文を系統的かつ網羅的に検索を行い、エビデンスに基づく情報を的確に利用者に伝えることを重視した。エビデンスが得られないものについては、アンケート調査や改訂委員会内でのコンセンサスを補足として提示した。本ガイドラインが、皆さまの日常診療の中で活用され、より多くの新生児の健やかな成長発達の一助となることを切に願う。

## < 2 > 目次

< 1 > 諸言	P1
< 2 > 目次	P2
< 3 > ガイドライン作成協力者一覧	P3
< 4 > 推奨一覧	P4
< 5 > 略語・用語一覧	P5
< 6 > 総論	
1. 臨床的・疫学的特徴	P7
2. 鉄代謝	P7
3. 赤血球輸血の鉄負荷	P8
4. トピックおよび重要臨床課題	P9
< 7 > ガイドライン作成方法	
1. ガイドラインの目的	P12
2. ガイドラインの利用対象	P12
3. 既存ガイドラインとの関係	P12
4. ガイドライン作成の全体的な流れ	P12
5. クリニカルクエスションの策定	P13
6. 文献検索	P13
7. 文献選択・批判的吟味	P13
8. 根拠の強さと推奨グレード	P14
9. 意見公募と総意形成	P15
10. 利益相反に関する宣言	P15
11. 改訂予定	P15
< 8 > 推奨	
CQ1 どのような新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	P16
CQ2 新生児に対して、経口鉄剤投与はどのように投与すべきか？	P19
CQ3 輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	P24
CQ4 輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤はどのように投与すべきか？	P26
CQ5 エリスロポエチン製剤投与中の新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	P29
CQ6 エリスロポエチン製剤投与中の新生児に対して、経口鉄剤はどのように投与すべきか？	P31
CQ7 新生児に対して、経口鉄剤投与中のモニタリングはどのようにすべきか？	P35
CQ8 新生児に対する経口鉄剤投与の副作用は何か？	P38
< 9 > 付表	
1. 低出生体重児用調製粉乳組成表	P39
2. 我が国で使用されている経口鉄剤一覧	P39
3. 人工乳哺育量から算出した日本における人工栄養児の鉄分摂取量	P39

### < 3 > ガイドライン作成協力者一覧

板橋家頭夫	昭和大学医学部小児科
落合正行	九州大学病院総合周産期母子センター新生児内科
川口千晴	東大寺福祉療育病院小児科
楠田聡	東京女子医科大学母子総合医療センター
諏訪敏幸	大阪大学大学院人間科学研究科
高橋幸博	奈良県立医科大学総合周産期母子医療センター
田中恭子	国立成育医療研究センター思春期メンタルヘルス診療科
中野有也	昭和大学医学部小児科
長谷川真理	奈良県立医科大学小児科
平野慎也	大阪府立母子保健総合医療センター新生児科
三ツ橋偉子	東京女子医科大学母子総合医療センター
山中聡子	聖母病院小児科

(50音順、敬称略、所属はガイドライン作成時のもの)

## < 4 > 推奨一覧

CQ1 どのような新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？		グレード
推奨	早産児に対しては、栄養法に関わらず、新生児期に経口鉄剤投与を行うことが望ましい。	C
1-1		
推奨	正期産児に対しては、栄養法に関わらず、新生児期に経口鉄剤投与を行う必要性は低い。	C
1-2		
CQ2 新生児に対して、経口鉄剤投与はどのように投与すべきか？		
推奨 2	新生児に対しては、経腸栄養が 100ml/kg/日を超えた時点で、経口鉄剤（例：インクレミンシロップ <sup>®</sup> ）を、標準的な用量（2-3mg/kg/日、最大 6mg/kg/日）での投与が提案される。	C
補足	早産児に対しては、栄養法に関わらず、離乳食が確立するまで経口鉄剤投与を行うことが提案される。	なし
2-1		
補足	正期産児に対しては、栄養法に関わらず鉄欠乏の症状があれば、離乳食が確立するまでは経口鉄剤投与を行うことが提案される。	なし
2-2		
CQ3 輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？		
推奨 3	輸血歴のある新生児に対しては、経口鉄剤投与を行ってもよい。	C
CQ4 輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤はどのように投与すべきか？		
推奨 4	輸血歴のある新生児に対しては、総輸血量および鉄貯蔵量を評価しながら、経口鉄剤投与を行うことが奨められる。	C
CQ5 エリスロポエチン製剤投与中の新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？		
推奨 5	エリスロポエチン製剤投与中で、未熟児貧血のリスクのある新生児に対しては、経口鉄剤投与を行うことが奨められる。	C
CQ6 エリスロポエチン製剤投与中の新生児に対して、経口鉄剤はどのように投与すべきか？		
推奨 6	エリスロポエチン製剤投与中の新生児に対しては、鉄貯蔵量を評価しながら経口鉄剤を投与する必要がある。特にエリスロポエチン製剤投与後期には鉄欠乏に注意する。	C
CQ7 新生児に対して、経口鉄剤投与中のモニタリングはどのようにすべきか？		
推奨 7	科学的根拠をもとに推奨できるモニタリング法はない。	なし
CQ8 新生児に対する経口鉄剤投与の副作用は何か？		
推奨 8	経口鉄剤投与中は消化器症状に注意する。	D

## < 5 > 略語・用語一覧

AAP	American Academy of Pediatrics	アメリカ小児科学会
ABR	Auditory Brainstem Responses	聴性脳幹反応
AOP	Anemia of Prematurity	未熟児貧血
BPD	Bronchopulmonary Dysplasia	気管支肺異形成
BW	Birth Weight	出生体重
CBCL	Child Behavior Checklist	こどもの行動チェックリスト
CHr	Reticulocyte Hemoglobin Content	網状赤血球ヘモグロビン含有量
CLD	Chronic Lung Disease	慢性肺疾患
CQ	Clinical Question	臨床で生じた疑問
CRP	C-Reactive Protein	C反応性タンパク
EBM	Evidence Based Medicine	根拠に基づく医療
ELBWI	Extremely Low Birth Weight Infant	超低出生体重児
GA	Gestational Age	在胎週数
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
Hct	Hematocrit	ヘマトクリット
ID	Iron Deficiency	鉄欠乏、鉄欠乏状態
IDA	Iron Deficiency Anemia	鉄欠乏性貧血
IQ	Intelligence Quotient	知能指数
IM	Intramuscular Injection	筋肉注射
IVH	Intraventricular Hemorrhage	脳室内出血
LBWI	Low Birth Weight Infant	低出生体重児
MA	Meta Analysis	メタアナリシス
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration	平均赤血球色素濃度
MCV	Mean Corpuscular Volume	平均赤血球容積
MDI	Mental Development Index	精神発達指標
NEC	Necrotizing Enterocolitis	壊死性腸炎
NICU	Neonatal Intensive Care Unit	新生児集中治療室
NNT	Number Need to Treat	治療必要数
PICO	Patient Intervention Control Outcome	(臨床的疑問の定式化)
PDI	Physical Development Index	運動発達指標
PO	Per Os	経口投与
PVL	Periventricular Leukomalacia	脳室周囲白質軟化症
OR	Odds Ratio	オッズ比
RCT	Randomized Controlled Trial	ランダム化比較試験
Ret	Reticulocyte	網状赤血球

RD	Risk Difference	リスク差
RDW	Red Cell Distribution Width	赤血球容積粒度分布幅
rHuEPO	Recombinant Human Erythropoietin	遺伝子組み換えエリスロポエチン
ROP	Retinopathy of Prematurity	未熟児網膜症
ROS	Reactive Oxygen Species	活性酸素、活性酸素種
RR	Relative Risk	相対危険度、リスク比
SR	Systematic Review	システマティックレビュー
sTfR	Soluble Transferrin Receptor	可溶性トランスフェリンレセプター
TfR-1	Transferrin Receptor	トランスフェリンレセプター
TIBC	Total Iron Binding Capacity	総鉄結合能
UIBC	Unsaturated Iron Binding Capacity	不飽和鉄結合能
VLBWI	Very Low Birth Weight Infant	極低出生体重児
WPPSI-III	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence	WPPSI 知能診断検査第3版
ZnPP	Zinc Protoporphyrin	亜鉛プロトポルフィリン
95%CI	95% Confidence Interval	95%信頼区間

## < 6 > 総論

### 1) 臨床的・疫学的特徴

新生児は生理的に鉄欠乏性貧血をきたしやすく、とりわけ早産児・低出生体重児では貧血の重症化のリスクが高い。海外からの報告では、早産児の 25～85%で幼児期に鉄欠乏性貧血をきたす<sup>(1)</sup>。VLBWI では、在胎週数や出生時の Hb 値によって Hb 最低値は異なり、生後 4～8 週に最低値をとり、ELBWI では顕著となる<sup>(2)</sup>。

早産児の貧血は、その発症時期と病因により早期貧血と晚期貧血に大別される。早期貧血は、胎外環境の変化によって高濃度酸素に暴露されることで、エリスロポエチンの産生が抑制されてしまうことが原因である。晚期貧血は生後 4～8 週に出現し、鉄欠乏が主たる原因である。また、身体発育に伴う循環血液量の増大に対する鉄貯蔵量が絶対的に不足していることも一因となっている。これらの病態に対して、1950 年代から新生児医療の進歩とともに、早産児への鉄剤投与の検討は重ねられてきた。

### 2) 鉄代謝

#### 2-1) 母体から胎児への鉄移行

母体から胎児への胎盤を介した鉄移行は、妊娠後期に急速に増加し、約 1.6～2.0mg/kg/日に至る<sup>(3)</sup>。臍帯血のフェリチン値は在胎 23 週で平均 63  $\mu$ g/L、在胎 41 週で 171  $\mu$ g/L と著明に上昇する<sup>(4)</sup>。そのため、早産児では鉄移行が充分行われていない時期に出生することになる。母体が糖尿病の場合や IUGR の児の場合には臍帯血フェリチン値は同じ週数の成胎胎児に比べると有意に低くなる<sup>(4)</sup>。臍帯血のフェリチン値が 5 歳時の心理・精神運動発達に関連するという報告もある<sup>(5)</sup>。

#### 2-2) 鉄の分布

生体内では、総鉄分の 70～80%はヘモグロビン鉄として赤血球中に存在する。残りの大部分は貯蔵鉄として肝臓や脾臓、骨髄に蓄えられる。また、鉄は筋肉中のミオグロビンとして存在したり、呼吸鎖に関与する酵素チトクローム C として存在したり、神経増殖と髄鞘化に関与する酵素にも存在する<sup>(6)</sup>。

#### 2-3) 鉄の消化管からの吸収

食餌鉄のほとんどは十二指腸にある小腸刷子縁のレセプターを介して吸収される<sup>(7)</sup>。三価鉄イオンは難溶性のために吸収されにくく、二価鉄イオンは水溶性のために吸収されやすい<sup>(7)</sup>。また、ヘム鉄やアミノ酸などのキレート鉄は吸収が容易であるが、リン酸、クエン酸、乳酸などに結合した鉄の吸収は不良である<sup>(7)</sup>。ビタミン C や糖、胆汁などは鉄の吸収を促進させる。日本人の母乳中の鉄濃度は 119±251  $\mu$ g/100mL であり<sup>(8)</sup>、人種差は認めない<sup>(9)</sup>。本邦で販売されている人工乳の鉄含有量は約 800  $\mu$ g/mL であり、母乳と比較して数十倍の含有量である。低出生体重児用人工乳では、10mg/100g であることが多い(付表 1)。しかしながら、母乳の鉄吸収率は人工乳に比べて高く<sup>(10)</sup>、母乳中の鉄の吸収率は 45～100%であるのに対して人工乳中の鉄の吸収率は 10%程である。これは、母乳中の鉄が、ラクトフェリンと結合し、ラクトフェリンレセプターを介して効率的に吸収されるからである<sup>(11)</sup>。なお、母乳中の鉄濃度は母体の鉄貯蔵量とは関係はなく一定である<sup>(12)</sup>。

#### 2-4) 鉄の体内移行

腸管から吸収された鉄は、血液中で三価鉄としてトランスフェリンと結合している。トランスフェリンは肝臓で合成される糖蛋白であり、蛋白 1 分子に対して 2 個の鉄原子が結合する。健常時の血液中での鉄飽和度は 3 分の 1 程度である。骨髄細胞への鉄の取り込みは、赤芽球表面に存在するトランスフェリンレセプターを介し、まずトランスフェリンが結合し、飲作用 (pinocytosis) で細胞内に取り込まれる<sup>(7)</sup>。鉄はミトコンドリアへ運ばれ、二価鉄に還元された後に、ポルフィリンに入ってヘムとなる<sup>(7)</sup>。鉄と開始したトランスフェリンは血液中に戻る。血液中には、このトランスフェリンレセプターの可溶性部分 (可溶性トランスフェリンレセプター) が存在し、可用性トランスフェリンレセプターは鉄欠乏状態を反映し<sup>(13)</sup>、赤芽球の造血指標になる。

貯蔵鉄としてのフェリチンは、アポフェリチン蛋白が集合し球状の外郭を形成し、その内部に三価の水酸化鉄を主体とする鉄ミセルで形成されている。鉄負荷によってアポフェリチン蛋白の合成が促進され、フェリチン鉄はトランスフェリンにより運び出される。フェリチンは血液中にも出現し、その量は貯蔵鉄量を反映する<sup>(14)</sup>。しかしながら、血清フェリチンは急性期反応タンパク質であり、炎症、感染症、肝障害、悪性疾患などで高値を示すため解釈には注意を要する。

老朽化した赤血球は、脾臓の網状内皮細胞により貪食され、鉄はフェリチンとして貯蔵される<sup>(7)</sup>。骨髄での未成熟赤血球は、骨髄内の網状内皮細胞であり、溶血で流出したヘモグロビンはハプトグロビンと、ヘムはヘモペキシンと結合し、肝細胞に取り込まれ分解される<sup>(7)</sup>。

## 2-5)鉄動態のスペクトラム

鉄動態において、ID、IDA、鉄の飽和状態、鉄過剰には連続性があり、血液検査で評価をする (表 1)。ID や IDA は鉄需要と供給のアンバランスによって鉄貯蔵が欠乏した状態である<sup>(15)</sup>。

ID や IDA の診断基準としては、海外のガイドラインのカットオフ値 (参考値)<sup>(16)</sup>が参考になる。鉄動態の評価は複数の指標を組み合わせて評価を行うべきである。

ID の診断基準(カットオフ値)は、下記 5 項目が挙げられる：

①Hb	11g/dL
②MCV	74fL
③網状赤血球ヘモグロビン含有量 (CHR)	27.5pg
④赤血球容積粒度分布幅 (RDW)	14%以上 (>生後 6 か月)
⑤ZnPP/heme	80 μmol/mol 以上 (>生後 6 か月)

IDA の診断基準(カットオフ値)は、下記 3 項目が挙げられる：

①フェリチン (+CRP)	40 μg/L (<生後 2 か月)
	20 μg/L (<生後 4 か月)
	10 μg/L (>生後 6 か月)
	5 μg/L (>生後 9 か月)
②トランスフェリンレセプター (TfR-1)	11 μg/L 以上
③トランスフェリン飽和度 (TfS)	10%

## 3) 赤血球輸血の鉄負荷

赤血球輸血製剤は赤血球濃度が高いため、赤血球輸血 1mL/kg は約 0.5~1mg/kg の鉄分投与に相当する<sup>(17)</sup>。うっ血性心不全がなければ、新生児・小児の赤血球輸血量は通常 10~20mL/kg なので、5~20mg/kg の鉄負荷に相当する。

生体では鉄の排泄ルートがないため、輸血で体内に入った過剰の鉄は肝臓や心臓、内分泌器官などに沈着していく。

## 4) トピックおよび重要臨床課題

### 4-1) 鉄と神経運動発達

早産児の栄養管理は神経発達予後に影響し、鉄の供給も神経運動発達予後に関係している<sup>(5)(18)(19)</sup>。神経発達において、IDは脳エネルギー代謝、神経伝達、髄鞘化などにも影響し、発達段階の脳に及ぼす影響が大きい。早産児において、修正37週の時点での血清フェリチン低値 (<75 μg/L)は神経反射異常をきたす<sup>(20)</sup>。ただし、IDと同時に存在する蛋白欠乏等の種々の栄養障害も神経障害の原因となっているため、神経発達は鉄補充により必ずしも改善されない<sup>(21)(22)(23)</sup>。出生時の臍帯血のフェリチン値が76 μg/L未満では、5歳児の言語発達や運動発達、従順性の低下が報告されている<sup>(5)</sup>。また、生後6か月のID児のABRで潜時の延長が示されており、IDによる髄鞘化の異常が要因であると推察されている<sup>(25)</sup>。

### 4-2) 鉄過剰と酸化ストレス

鉄過剰による酸化ストレス増強が懸念され、その研究も進んできている<sup>(25)</sup>。体内に存在する鉄のうち、鉄イオンが過剰な状態になることは、体内での活性酸素の発現を増し、さらにFenton反応というフリーラジカル発生の悪循環のきっかけとなる。新生児医療の分野では、NEC、ROP、PVL、CLDなどが鉄過剰に伴う活性酸素種に起因すると考えられている。

表 1. 鉄動態のスペクトラム

	ID	IDA	鉄過剰
血清フェリチン	↓	↓↓	↑
トランスフェリン飽和度	↓	↓	↑↑
トランスフェリンレセプター	↑↑	↑↑↑	↓
網状赤血球ヘモグロビン含量	↓	↓	正常
Hb	正常	↓	正常
MCV	正常	↓	正常

### 【参考文献】

1. Rao R, Georgieff ML. Iron therapy for preterm infants. Clin Perinatol. 2009;36:27-42.
2. Lundström U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? J Pediatr. 1977;91:878-83.
3. Oski FA, Naiman JL. The hematologic aspects of the maternal-fetal relationship. in Hematologic problems in the newborn. Eds Oski FA, Naiman JL, WB Saunders Philadelphia. 1982;32-55.
4. Lozoff B, Georgieff MK. Review Iron deficiency and brain development. Semin Pediatr Neurol. 2006;13:158-65.

5. T. Tamura, R.L. Goldenberg, J. Hou, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr.* 2002;140:165-70.
6. Oski FA. Iron requirements of the premature infants, in *Viitamin and mineral requirements*, ed Tsang RD, Marcel Dekker, New York. 1985;9-21.
7. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999;341:1986-95.
8. Yamawaki N, Yamada M, Kan-no T, et al. Macronutrient, mineral and trace element composition of breast milk from Japanese women. *J Trace Elem Med Biol.* 2005;19:171-81.
9. Lonnerdal B. Effects of milk and milk components on calcium, magnesium, and trace element absorption during infancy. *Physiol Rev.* 1997;77:643-69.
10. Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants : Hemoglobin bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr.* 1977;91:36-39.
11. Lonnerdal B. Trace element nutrition of infants molecular approaches. *J Trace Elem Med Biol.* 2005;19(1):3-6.
12. Celada A, Busset R, Gutierrez J et al. No correlation between iron concentration in breast milk and maternal iron stores. *Helv Paediatr Acta.* 1982;37:11-6.
13. Kuiper-Kramer EP, Baerts W, Bakker R et al. Evaluation of the iron status of the newborn by soluble transferrin receptors in serum. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36:17-21.
14. Olivares M, Walter T, Cook JD, et al. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1191-95.
15. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
16. Hernell O , Fewtrell MS, Georgieff MK et al. Summary of Current Recommendations on Iron Provision and Monitoring of Iron Status for Breastfed and Formula-Fed Infants in Resource-Rich and Resource-Constrained Countries. *J Pediatr.* 2015 167:S40-7.
17. Dani C, Reali MF, Bertini G et al. The role of blood transfusion and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev.* 2001; 62:57-63.
18. Aggett PJ. Trace elements of the micropremie. *Clin Perinatol.* 2000;27:119-29.
19. Siddappa AM et al. Review The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology.* 2007;92:73-82.
20. Armony-Sivan R, Eidelman AI, Lanir A, et al. Iron status and neurobehavioral development of premature infants. *J Perinatol* 2004;24:757-62.
21. Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe G, et al. Multimicronutrient interventions but not vitamin a or iron interventions alone improve child growth: results of 3 meta-analyses. *J Nutr* 2004; 134:2592-2602.
22. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on physical growth in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2006;9:904-20.
23. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2005; 8:117-32.
24. Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, et al. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68:683-90.

25. Friel JK et al. A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infant. *Pediatrics* 2001;106:700-6.

## < 7 > ガイドライン作成方法

### 1. ガイドラインの目的

2003年刊行の「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」では、早産児がNICU退院までに正期産児の鉄貯蔵状態に近づけることを目的とした。しかしながら、刊行以降に鉄が脳神経発達や精神運動発達予後に関係しているとの報告が蓄積されたため、改訂版では、主たる目的は早産児・低出生体重児の重症貧血予防（輸血回避）と神経発達と成長の向上を目的とし、対象を新生児に拡大したガイドラインとした。

### 2. ガイドラインの利用対象

利用者は新生児・小児の診療に携わる医療者とし、利用施設は周産期・小児医療施設とする。決定経緯であるが、当初は新生児医療従事者および周産期関連施設を利用対象としていたが、作成経緯の中で、児のフォローをする小児科医療従事者や小児医療施設も含めた方がよいという意見があり、利用対象の変更とした（表2）。

### 3. 既存ガイドラインとの関係

本ガイドラインの対象は早産児だけでなく、正期産児も含まれる。目的は、早産児がNICU退院までに正期産児の鉄貯蔵状態に近づけることから早産児・低出生体重の神経発達と成長の向上や重症貧血予防（輸血回避）に変更した（表2）。

### 4. ガイドライン作成の全体的な流れ

「Mindsの診療ガイドライン作成の手引き2014」に沿って、図1に示した手順で改訂作業を行った。CQについては、既存のガイドラインの投与対象を踏襲して、rHuEPO投与児や輸血歴のある児を考慮して作成した（2014年5月）。情報専門家による網羅的・系統的検索を行い、CQに沿った質の高い研究を採択し、批判的吟味を行った（2015年10月）。採択された文献より仮推奨を作成し、委員会内で総意形成を行った（2016年2月、2016年5月）。その後、日本新生児成育医学会ホームページにて意見公募を行い、同学会の第61回学術集会にて総意形成を行い、2017年にガイドラインが完成した。

表2. 既存ガイドラインと改訂版ガイドラインの違い

	既存ガイドライン	改訂版ガイドライン
対象	早産児	新生児
目的	NICU退院までに正期産児の鉄貯蔵状態に近づける	早産児・低出生体重児の神経発達と成長の向上、重症貧血予防（輸血回避）
利用者	新生児医療従事者	新生児・小児医療従事者
利用施設	周産期関連施設	周産期・小児医療施設

## 5. クリニカルクエスチョンの策定

CQについては、既存のガイドラインを参考に、rHuEPO 投与児や輸血歴のある児を考慮して8個のCQを設定した。個々のCQは定式化して、PICO (Patient Intervention Control Outcome) を設定した (表3)。

## 6. 文献検索

それぞれのCQのPICOに基づいて、SRおよびRCTを主にエビデンス文献を網羅的に検索した。検索は情報専門家により2014年5月31日から2014年6月7日にかけて、MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library、医学中央雑誌の4つのデータベースを対象として、CQごとに順次実施された。検索方法は主題検索を中心とした系統的検索であり、言語や年代による制限は行わなかった。CQ間・データベース間の重複を含むヒット文献の総数は1869編である。それに加え、既存ガイドラインで採用されている文献などから、適宜補充した。

## 7. 文献選択・批判的吟味

文献の採択作業 (スクリーニング) は、重要な文献の取りこぼしがないよう、2段階で行った。1次スクリーニングでは、文献タイトルやアブストラクトで明らかにPICOと合致しないものや会議録や動物実験に基づいた文献を除外した。2次スクリーニングはフルテキストを手配し、本文を読んでスクリーニングを行った。スクリーニングの作業は、独立した個人で、複数人数で行い、複数人数の意見が採用と合致したものを採用としている。SR/MA 施行が困難な副作用に関するCQに関しては、レビューや既存のガイドラインなどを参考にした。2次スクリーニングで採用された文献は批判的吟味を行い、構造化抄録として記録した。

図1. ガイドラインの改訂手順

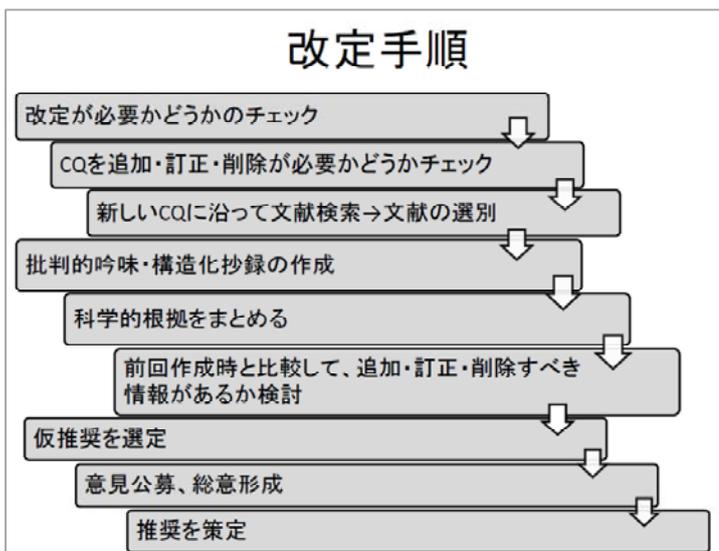


表 3. CQ と PICO の一覧

CQ	No	Patient	Intervention	Comparison	Outcome
1 どのような新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	1	新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)
	2	早産児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)
	3	母乳栄養の新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)
	4	母乳栄養の早産児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)
	5	人工乳の新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)
	6	人工乳の早産児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)
2 新生児に対して、経口鉄剤はどのように投与すべきか？	9	新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)
3 輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	7	輸血歴のある新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)
4 輸血歴のある新生児への経口鉄剤はどのように投与すべきか？	10	輸血歴のある新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)
5 rHuEPO 投与中の新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	8	EPO 投与中の新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)
6 rHuEPO 中の新生児への経口鉄剤はどのように投与すべきか？	11	EPO 投与中の新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)
7 新生児に対して、経口鉄剤投与中のモニタリングはどのようにすべきか？	12	経口鉄剤投与中の新生児	モニタリングあり	モニタリングなし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)
8 新生児に対する経口鉄剤投与の副作用は何か？	13	新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数(重症貧血)

## 8. 根拠の強さと推奨グレード

根拠の強さは推奨グレードとして次の4段階に分類した：

- A 効果の推定値に強く確信がある
- B 効果の推定値に中等度の確信がある
- C 効果の推定値に対する確信は限定的である
- D 効果の推定値がほとんど確信できない

## 9. 意見公募と総意形成

委員会内での総意形成は2016年2月、5月、7月に行った後、意見公募をした。意見公募は2016年11月に2週間ほど行った。2016年12月1日に第61回日本新生児成育医学会学術集会にて総意形成会議を行った。

## 10. 利益相反に関する宣言

本ガイドライン作成委員（前述）は皆、本ガイドライン結果に影響しうる金銭的および非金銭的な利益はないと宣言した。

## 11. 改訂予定

本ガイドラインは、5年後を目途に改定の必要性について検討を行う予定である。また、新たな重大なエビデンスが出た場合には、5年を待たずに適宜、改訂を検討する。

## < 8 > 推奨

### CQ1 どのような新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？

推奨 1-1 早産児に対しては、栄養法に関わらず、新生児期に経口鉄剤投与を行うことが望ましい。(C)

推奨 1-2 正期産児に対しては、栄養法に関わらず、新生児期に経口鉄剤投与を行う必要性は低い。(C)

#### 【背景】

AOPは、発症時期と病態により、「早期貧血」と「晚期貧血」に大別される。「早期貧血」の病態は、エリスロポエチン産生抑制による骨髓造血能低下である。一方「晚期貧血」は貯蔵鉄の不足による鉄欠乏である。AOPは早産あるいは低出生体重であるほど進行が早く重症化するため、鉄剤の経口投与が考慮される。「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」<sup>(1)</sup>では、早産児がNICU入院中に可能な限り正期産児の鉄貯蔵状態に近づけるためには、出生体重1500g未満では鉄剤投与が必要であると記載しており、母乳栄養や人工栄養などの栄養法の区別は行っていない。一方、1500g以上の児では栄養方法に関係なく、経腸栄養が確立されていれば、鉄剤の投与は必要ないとされている。

#### 【科学的根拠の詳細】

##### 1. 正期産児の新生児期を対象とする質の高い研究は見出せなかった。

PICO1の「新生児」を在胎37週以上、あるいは出生体重2,500g以上の正期産児と定義すると、正期産児の新生児期を対象とする質の高い研究は見出せなかった。

##### 2. 早産児を対象としたSRは2編、RCTは3編であった。

LongらによるSR<sup>(2)</sup>では、rHuEPO投与されていない出生体重2500g未満のLBWIもしくは在胎35週未満の早産児を対象に、鉄強化乳も含む鉄剤投与と非投与における血液学的鉄動態、身体発育や神経発達への効果、および有害事象が検討された。1960～2010年に発表された15編でメタアナリシスが行われ、対象児の年齢は日齢0から80までであった。14編が経口鉄剤もしくは鉄強化乳として投与され、投与期間は1週間から18か月間であった。1編は鉄デキストランの筋肉内投与であった。多くの報告では血液検査所見(Hb、Hct、血清フェリチン値など)が改善した。また、IDAが減少し、その効果は投与量に相関していた。身体発育(5編)や神経発達(2編)の有効性はなかった。

MillsらによるSR<sup>(3)</sup>では、在胎37週未満の早産児と出生体重2500g未満のLBWIを対象に、経腸鉄剤投与群( $\geq 1$  mg/kg/日)と無投与群(プラセボ、無投与、あるいは $< 1$  mg/kg/日)において、血液検査と身体成長、神経発達、罹患率や死亡率に及ぼす影響について解析された。26編(N=2726)が抽出され、対象、暴露要因、評価項目を合致させて解析された。血液検査では、質の低い研究2編を除いて、出生後8.5週未満(16編)で有益性はなかった。8.5週以降では、ほとんどの報告においてHb値の増加が示された。限定的なメタアナリシスでは、鉄剤投与によって6か月時にHb値が約6g/dL上昇した。鉄剤の高用量と低用量を比較した研究では、鉄の「標準的な」用量(原著では2-3 mg/kg/日)を超えて投与しても血液学的所見で有益性がないことが示された。神経学的予後(21編)では明らかな有効性は示されず、身体成長(13編)では質の低い研究1編でのみ有効性が見出されていた。早期と晚期の投与時期を比較した1編では5歳時に神経学的異常所見の頻度が晚期群で増加傾向であった。鉄剤投与の至適な投与時期や期間については不明のままであった。

Berglundら<sup>(4)</sup>は、大学病院2施設で出生体重2000-2500gのLBWIを対象に、生後6週から6か月まで

コハク酸第1鉄0、1、2 mg/kg/日でRCT (N=95 ずつ) を行った。生後6か月時には血液検査においてHb、MCV、フェリチン値、トランスフェリン飽和度とその受容体濃度、血清鉄値で用量依存に有効性を認め、IDAの頻度は9.9%、2.7%、0%と減少した。身体成長や罹患率など短期的な効果や有害事象はなかった。同じ対象での3.5歳における認知行動評価<sup>(5)</sup>では、WPPSI-IIIによる平均総IQおよびIQ<85の割合においても有効性はなかった。しかしながら、養育者による情緒及び行動の問題の評価スコアであるCBCLでは、米国サブクリニカルカットオフ以上およびスウェーデンのカットオフ90%tile以上の割合は、鉄剤投与により(プラセボ群12.7%、1mg群2.9%、2mg群2.7%)と有意に低下した。CBCLカットオフ以上の相対危険率は4.5、95%CI[1.4, 14.2]であった。

Millerら<sup>(6)</sup>は、在胎27週から30週の早産児で経腸栄養100 mL/kg/日に達している児を対象に、硫酸第一鉄3~12 mg/kg/日(N=41)と2.2 mg/kg/日(N=40)でRCTを行った。在胎35週投与終了時の血液検査でのZnPP/Hは有意差なく、フェリチン値は治療群で上昇した(202±109 対168±141 ng/mL)。また輸血例数に差はなかった。6、24か月時ともにBayley Scales of Infants Development Score 発達指数では認知、運動、言語いずれにおいても有効性は示されなかった。

Joyら<sup>(7)</sup>は、在胎37週未満、出生体重1000~1500 gの新生児を対象に、コロイド化鉄2 mg/kg/日を生後2週から(N=46)と6週から(N=47)の投与でRCTを行った。生後12週において、2週から開始の群において血清フェリチン(63±3 対82±5 ng/mL)、Hb(9.2±0.4 対10.1±0.4 g/dL)およびMCH(29.4±0.5 対31±0.5 g/dL)が上昇した。日齢14までの輸血回数には差はなかった。

3. 母乳栄養の正期産児を対象とした質の高い研究は見出せなかった。
4. 母乳栄養の早産児を対象とした質の高い研究は見出せなかった。
5. 人工栄養の正期産児を対象とした質の高い研究は見出せなかった。
6. 人工栄養の早産児を対象とした質の高い研究は見出せなかった。

#### 【科学的根拠のまとめ】

在胎37週以上あるいは出生体重2500 g以上の正期産児に対しては、新生児期の鉄剤投与の有効性を示す科学的根拠は示されなかった。在胎37週未満の早産児、あるいは出生体重2500 g未満のLBWIに対しては、SRあるいはRCTにおいて、輸血回避のための新生児期の鉄剤投与の有効性は示されていない。精神運動発達への有効性はSRでは示されず、限定的なRCTにおいて示された。正期産児、早産児あるいはLBWIに対しては、栄養法の違いによる鉄剤投与の有効性を示す科学的根拠は示されなかった。

#### 【科学的根拠から推奨へ】

今回の検討において、正期産児に対する新生児期の経口鉄剤投与については、成長発達予後に対する有効性および輸血回数に対する有効性ともに科学的根拠は見出せず、推奨グレードはCとした。栄養法の違いによる有効性についてもまた同様であった。また、早産児に対する新生児期の経口鉄剤投与に関しては、輸血回避についての科学的根拠は見出せず、また神経学的予後の改善効果も限定的であった。しかしながら、明らかな有害事象も示されておらず、推奨グレードはCとした。栄養法の違いによる有効性については科学的根拠が示されなかった。

#### 【参考文献】

1. 楠田聡、松波聡子、川口千晴他. 早産児に対する鉄剤投与のガイドライン 周産期医学 2006;36:767-778.
2. Long H, Yi JM, Hu PL, et al. Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic

- review. *BMC Pediatr.* 2012;12:99.
3. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD005095
  4. Berglund S, Westrup B, Domellof M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics* 2010;126:e874-83.
  5. Berglund SK, Westrup B, Hagglof B, et al. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years. *Pediatrics* 2013;131:47-55.
  6. Miller SM. Iron supplementation in premature infants using the zinc protoporphyrin to heme ratio: short- and long-term outcomes. *J Perinatol.* 2013;33:712-6.
  7. Joy R, Krishnamurthy S, Bethou A, et al. Ananthanarayanan PH, Bhat BV. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99:F105-9.

## CQ2 新生児に対して、経口鉄剤投与はどのように投与すべきか？

推奨 2	新生児に対しては、経腸栄養が 100 mL/kg/日を超えた時点で、経口鉄剤（例としてインクレミンシロップ <sup>®</sup> ）を、標準的な用量（2～3 mg/kg/日、最大 6 mg/kg/日）での投与が提案される。(C)
推奨補足 2-1	早産児に対しては、栄養法に関わらず、離乳食が確立するまで経口鉄剤投与を行うことが提案される。(推奨グレードなし)
推奨補足 2-2	正期産児に対しては、栄養法に関わらず鉄欠乏の症状があれば、離乳食が確立するまでは経口鉄剤投与を行うことが提案される。(推奨グレードなし)

### 【背景】

早産児・LBWI に対する経口鉄剤投与法は、2003 年に新生児栄養フォーラム小委員会鉄剤投与検討委員会にて提示された、「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」<sup>(1)</sup>が普及している。出生体重 1500 g 未満では全例、経腸栄養が 100 mL/kg/日を超えた時点で、最大 6 mg/kg/日（インクレミンシロップ<sup>®</sup>として 1 mL/kg/日）で投与し、体重 2500 g で経腸栄養が十分となれば中止することができる。このガイドラインの目的は、早産児が NICU 入院中に可能な限り正期産児の鉄貯蔵状態に近づけることである。投与中止後も発育や栄養状態を引き続き観察して、必要に応じて鉄剤の補充を継続または再開する等の対抗策を講じる必要がある。

本邦で使用される経口鉄剤には、ピロリン酸第二鉄（インクレミンシロップ<sup>®</sup>）、クエン酸第一鉄（フェロミア<sup>®</sup>顆粒）、硫酸第一鉄（スローフィー<sup>®</sup>、フェログラデュメット<sup>®</sup>）、フマル酸第一鉄（フェルムカプセル<sup>®</sup>）などがある（付表 2）。新生児～乳児に対しては、投与しやすさからインクレミンシロップが選択されることが多い。経静脈投与にはコロイド化鉄：フェジン<sup>®</sup>注射薬が使用される。インクレミンシロップ<sup>®</sup>（アルフレッサファーマ社）の添付文書では、通常量は 1 歳未満で 2～4 mL（鉄として 12～24 mg）を分 3～4 で経口服用と記されている。

### 【科学的根拠の詳細】

2 編の SR と 3 編の RCT で検討した。Long H らによる SR<sup>(2)</sup>では、rHuEPO 投与されていない出生体重 2500 g 未満もしくは在胎週数 35 週未満の早産児を対象に、経口（鉄強化乳を含む）、非経口での鉄剤投与と非鉄剤投与における、血液学的鉄動態、発育、神経発達、有害事象への鉄剤の効果が検討された。1960～2010 年に発表された 15 編の SR であり、対象児の年齢は日齢 0 から日齢 80 であった。15 編中 14 編が経口鉄剤もしくは鉄強化乳での検討であった。投与量は 0.3～6 mg/kg/日（Brozovic<sup>(3)</sup>は 20～40 mg/kg/日）、投与期間は 1 週間～18 か月間であった。残り 1 編は鉄デキストランの筋肉内投与（生後 2～3 週より 100 mg 筋注）であった。多くの報告で鉄動態評価マーカー（Hb、Hct、血清フェリチン）はプラセボと比較し鉄剤投与群は有意に増加していた。鉄剤投与にて IDA の有病率は減少しており、その有病率は投与量に相関して減少していた。発育は 5 編で検討されており、身長、体重、頭囲などの発育関連パラメーターは鉄剤投与との有意な関連はなかった。神経発達に関しては 2 編で検討されており、明らかな効果はなかったとしている。酸化ストレス、吸収障害、罹患率、輸血の必要性を含む有害事象に関しては報告がなかった。

Mills RJ らによる SR<sup>(4)</sup>では、在胎 37 週未満の早産児もしくは出生体重 2500g 未満の LBWI を対象に、経腸鉄剤投与群（≥1mg/kg/日）と無投与群（プラセボ・無投与・<1mg/kg/日）における、成長と神経発達に及ぼす影響と血液学的評価項目、罹患率や死亡率を改善するかどうかの解析が行われた。経腸鉄剤投与と無投与で比較した研究では、神経学的予後は解析されていなかった。身体成長については 13 編で検討されており、質の低い研究 1 編でのみ鉄剤による有益性が見出されていた。血液学的評価については、質の低い研究 2 編を除いて検討されており、出生後 8.5 週未満で検討された 16 編では鉄剤投与による有益性はなかったが、生後 8.5 週以降

では、ほとんどの報告において鉄剤投与群で Hb 値の増加が示された。鉄剤投与群は無投与と比較して生後 6 か月時に Hb 値が約 6 g/dL 高く、有意差を認めた。経腸鉄剤の用量の違い (2mg/kg/日以下と 2mg/kg/日以上) で比較した研究 (1 編) では、1 歳時の神経学的予後に対して有効性は示されなかった。経腸鉄剤の投与時期の違い (日齢 28 以前に開始した群と日齢 28 以降に開始した群) で比較した研究 (1 編) では、認知予後に対する有効性は示されず、5 歳時の神経学的異常所見の頻度が晩期群で増加していた。鉄剤の用量を比較した研究では、鉄の「標準的な」用量 (2~3 mg/kg/日) を超えて投与しても血液学的所見での有益性は示されなかった。

Berglund S ら<sup>(5)(6)</sup>は、鉄剤投与による RCT を行い、3.5 歳における認知行動評価を行った。対象は出生体重 2000~2500g の LBWI、介入は生後 6 週から 6 か月までコハク酸第一鉄 (本邦では製剤なし) 1 mg/kg/日 (N=95)、2 mg/kg/日 (N=95) とプラセボ (N=95) で RCT を行った。WPPSI-III による平均総 IQ はプラセボ群 105.2±14.5 (N=77)、1 mg 群 104.2±14.7 (N=70)、2 mg 群 104.5±12.7 (N=77) であった (p=0.924)。IQ<85 の割合も各群間で有意差はなかった。養育者による CBCL では、総スコアが米国サブクリニカルカットオフ以上およびスウェーデンのカットオフ 90%tile 以上の割合は、正常出生体重群 3.2%、1 mg 群 2.9%、2 mg 群 2.7%、プラセボ群 12.7%とプラセボ群において有意に高かった (p=0.027)。鉄剤投与と比較してプラセボ投与による、CBCL カットオフ以上の相対危険率は 4.5、95%CI [1.4, 14.2] であった。

Miller SM ら<sup>(7)</sup>は、在胎 27 週から 30 週で出生した児を対象に、生後 1 週間以上が経過し経腸栄養が 100ml/kg/日に達してから修正 35 週まで、対照群 (N=40) は硫酸第一鉄 (スローフィー<sup>®</sup>、フェログラデュメット<sup>®</sup> など) 2.2mg/kg/日、治療群 (N=41) は ZnPP/H を目安とし鉄剤 3-12mg/kg/日を分 2 で投与する RCT を行った。輸血症例数に両群間で有意差はなかった (39%対 43%)。6 か月時、24 か月時ともに Bayley Scales of Infants Development Score では認知 (100±11 対 98±16、96±11 対 92±16)、運動 (85±15 対 88±16、100±11 対 96±16)、言語 (93±14 対 88±12、101±16 対 95±18) で、いずれにおいても有意差がなかった。運動遅滞の児に関しては、24 か月時に精神発達指数が 85 未満なのは対照群で 25%、治療群では 7%であった (OR=4.2, 95%CI [0.7, 43], p=0.07)。

Joy R ら<sup>(8)</sup>では、在胎 37 週未満、出生体重 1000-1500g の児を対象に、早期投与群 (N=46) : 生後 2 週目からコロイド化鉄 (フェジン注射薬、本邦では経口製剤は使用されず) 2mg/kg/日経口投与、晩期投与群 (N=47) : 生後 6 週目から 6mg/kg/日投与とする RCT を行った。発達予後の評価はなし、輸血回数 (2%対 4%) に有意差はなかった。

### 【科学的根拠のまとめ】

早産児、あるいは LBWI に対しては、経口鉄剤の投与量に比例して血液検査値および IDA の改善効果を認める。標準的な用量 (2~3 mg/kg/日) を超えてもその有益性は変わらない。輸血頻度の減少効果は質の高い研究でも検討できていない。成長発達予後の改善は限定的である。適切な投与時期や期間についても不明のままである。

(表 3)

表 3. CQ2 アブストラクトテーブル

デザイン	P	I	C	O	特記事項
Long H SR	BW<2500g GA<35w rHuEPO 除外	PO/IM・強化乳 1w-18m 0.3~6mg/kg/d	なし	検査値改善 IDA 減少 (用量依存) 成長発達効果なし	有害事象なし
Mills RJ SR	BW<2500g GA<37w	PO $\geq$ 1mg/kg/d	<1mg/kg/d	発達効果なし 成長効果あり (1編) $\geq$ 8.5 週検査値改善	長期的有益性・至適 な鉄補充時期や期間 は不明
		$\geq$ 2mg/kg/d	<2mg/kg/d	発達効果なし Fe $\geq$ 2-3 でも有益性なし	
		<28d	$\geq$ 28d	神経学的異常減少	
Berglund S RCT	BW2000~2500 g	コハク酸第一鉄 1-2 mg/kg/d	プラセボ	IDA 改善	Hb 値は鉄剤の用量 依存あり
				発達効果なし 行動異常効果あり	
Miller SM RCT	GA27~30w 経腸 100 mL/kg/d	硫酸第一鉄 3~12 mg/kg/d	2.2 mg/kg/d	輸血頻度差なし 6 と 24 か月 BDI 差なし	
Joy R RCT	GA<37w BW1000~1500g	コロイド化鉄 2w-, $\geq$ 2mg/kg/d	6w-, $\geq$ 6 mg/kg/d	輸血頻度差なし	発達予後評価なし

### 【科学的根拠から推奨へ】

今回検討した研究では、ピロリン酸第二鉄（インクレミンシロップ<sup>®</sup>）を使用していなかったが、使用された経腸鉄剤はいずれも非ヘム化鉄製剤であり、吸収率に大きな差はない。インクレミンシロップ<sup>®</sup>（アルフレッサファーマ）の添付文書では、通常量は1歳未満で2~4mL（鉄として12~24mg）であり、分3~4で経口服用と記されている。「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン（2003年公表）」以降に、輸血頻度の減少や成長発達予後を改善させるための投与量や方法に関連する新たな成果は得られていない。したがって、このガイドライン以降に本邦で普及している投与方法である、「経腸栄養が100mL/kg/日を超えた時点で、経口鉄剤（例：インクレミンシロップ<sup>®</sup>）を、標準的な用量（2~3mg/kg/日、最大6mg/kg/日）での投与」を継承した。

### 【附記：経口鉄剤中止時期についての検討】

Wang Bら<sup>(9)</sup>のSRにおいて、3歳未満のIDAの児（新生児期~生後3か月は対象に含まれず）を対象に、鉄剤、あるいは鉄剤とビタミンCの投与、対照はプラセボかビタミンCのみを投与して、標準的な指標による発達指数あるいは認知機能を主なアウトカムとして解析を行った。6編のRCT、のべ225例のIDAの児で、鉄剤投与30日以内での精神運動発達と認知機能への有効性が判定された。5編のRCTで累積評価が行うことができ、のべ180例のIDA児に対して、治療開始後5-11日の間に精神運動発達への効果が判定され、鉄剤とプラセボの比較では、Bayley ScaleにおいてORはPDI(-1.25, 95%CI [-4.56, 2.06], p=0.65)、およびMDI(+1.04, 95%CI [-1.30, 3.39], p=0.79)であった。

2編のRCTにおいて、のべ160例のIDA児に対して、鉄剤投与30日以上で精神運動発達と認知機能の効

果が判定された。Aukett ら<sup>(10)</sup>は治療開始 2 か月以上経ての Denver Test での習得した手技の平均数が増加した（介入群が対象群と比較して平均 0.8、95%CI[-0.18, 1.78]）と報告した。Idjrandinata ら<sup>(11)</sup>は治療開始 4 か月前後で鉄剤群がプラセボ群と比較して PDI が 18.40、95%CI [10.16, 26.64]、MDI が 18.80、95%CI [10.19, 27.41] 変化したと報告した。

Friel JK ら<sup>(12)</sup>は、出生体重 2500g 以上、正期産の母乳栄養児を対象に、鉄剤投与群（生後 1～4 か月、1 日 1 回 7.5mg）と非鉄剤投与群（プラセボ投与群）で RCT を行った。母乳群で生後 6 か月時点の Hb および MCV が有意に高値であり、IDA を発症する割合も低かった。体格の変化には差は認めなかった。また生後 13 か月の運動発達指数が有意に高かった（7 points）。Aggarwal D ら<sup>(13)</sup>は、正期産の 2,500g 未満で出生した児の母乳栄養主体の児を対象に、日齢 50～80 より鉄剤投与群（3mg/kg/日）と非鉄剤投与群に分けて RCT を行った。介入開始後 4 週間および 8 週間後までの Hb 値の変化量を評価し、鉄剤投与群で有意に下がりにくいが、フェリチンを含むその他の鉄関連指標に有意差はなかった。Ziegler EE ら<sup>(14)</sup>は 2 編の RCT を報告している。母乳栄養の正期産児を鉄剤投与群（1～5.5 か月、7mg/日）と非鉄剤投与群に分けて評価しており、生後 4 か月および 5.5 か月におけるフェリチン値が鉄剤投与群で有意に高いことを明らかにした。この検討では、生後 18 か月までの Hb 値には有意差はなかった。生後 5.5 か月までの間に、非鉄剤投与群のなかに IDA および ID となった児が 1 例ずつ認められたが、鉄剤投与群には 1 例もいなかった。また、生後 4 か月の母乳栄養児（正期産児）を対象に鉄剤投与群（4～9 か月、7 mg/日）、非鉄剤投与群に分けて検討し、5.5 か月、7.5 か月、9 か月のフェリチン値は鉄剤投与群で有意に高いこと、1～2 歳時に IDA となるリスクは鉄剤投与群のほうが有意に低いこと、生後 4-9 か月の身長伸びは鉄剤投与群で有意に低いことが述べられている。

AAP より提唱されたガイドライン（2010 年）<sup>(15)</sup>では、正期産で生まれた健康な乳児に対しては、生後 4 か月までは鉄欠乏を生じないが以降は母乳栄養児では鉄欠乏のリスクが増すため、生後 4 か月から鉄を十分含有する離乳食が確立するまでは、1mg/kg/日の経口鉄補充を継続することを推奨している。また、すべての早産児に対しては、生後 12 か月まで少なくとも 2mg/kg/日の鉄供給がなされるべきであり、母乳栄養児においては生後 1 か月間 2mg/kg/日の鉄補充を行うべきであること、離乳食の確立などによりこの鉄摂取量を確保できるまではそれを継続することを推奨している。同様に、ヨーロッパ小児消化器肝臓栄養学会 ESPGHAN<sup>(16)</sup>では、出生体重 1800g 以下の LBWI に対しては、生後 6 か月まで 2～3 mg/kg/日の鉄摂取が推奨されている。

これらの推奨量を摂取するためには母乳栄養児では鉄剤投与が必須となる。本邦では NICU 退院後は市販の人工乳（鉄分含有量として約 8mg/L 程度）を用いられることが多い。一方未熟児用人工乳は、欧米で使用される鉄強化乳の鉄含有量に相当しており、鉄剤投与は不要となる。しかしながら、早産児で人工栄養にもかかわらず IDA を発症する危険性も報告されており<sup>(17)</sup>、個々の症例に応じた対応が求められる。本邦の「授乳・離乳の支援ガイド」<sup>(18)</sup>の離乳支援のポイントの中では、鉄の不足については、生後 9 か月以降は不足しやすいことが明記され、注意が喚起された。具体的には赤みの魚や肉、レバーを取り入れ、調理用を使用する牛乳・乳製品かわりに育児用ミルクを使用する等の工夫をすること、フォローアップミルクは母乳または育児用ミルクの代替品ではなく 9 か月以降に必要あれば使用すること、と記載されている。本邦で使用される人工栄養での鉄分摂取量は、生後 6 か月までの鉄分摂取量は 1.6～1.0 mg/kg/日となり（付表 3）<sup>(19)</sup>、AAP および ESPGHAN の推奨値よりも低い。上記現況を考慮すると、本邦においても栄養法に関わらず、乳児期の鉄欠乏に対して、適切な鉄補給を検討すべきである。

## 【参考文献】

1. 楠田聡、松波聡子、川口千晴他. 早産児に対する鉄剤投与のガイドライン 周産期医学 2006;36:767-778
2. Long H, Yi JM, Hu PL, et al. Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic

- review. *BMC Pediatr.* 2012;12:99
3. Brozovic B, Burland WL, Simpson K, et al. Iron status of preterm low birthweight infants and their response to oral iron. *Arch Dis Child* 1974;49:386-89
  4. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD005095
  5. Berglund S, Westrup B, Domellof M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics* 2010;126:e874-83.
  6. Berglund SK, Westrup B, Hagglof B, et al. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years. *Pediatrics* 2013;131:47-55.
  7. Miller SM. Iron supplementation in premature infants using the zinc protoporphyrin to heme ratio: short- and long-term outcomes. *J Perinatol.* 2013;33:712-6.
  8. Joy R, Krishnamurthy S, Bethou A, et al. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99:F105-9.
  9. Wang B, Zhan S, Gong T, et al. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001444.
  10. Aukett MA, Parks YA, Scott PH, et al. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Archives of Disease in Childhood* 1986;61:849-57.
  11. Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet* 1993;341:1-4.
  12. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, et al. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr.* 2003;143:582-6.
  13. Aggarwal D, Sachdev HP, Nagpal J, et al. Haematological effect of iron supplementation in breast fed term low birth weight infants. *Arch Dis Child.* 2005;90:26-9.
  14. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron supplementation of breastfed infants from an early age. *The American journal of clinical nutrition.* 2009;89:525-32.
  15. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
  16. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2014;58:119-29.
  17. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol.* 2009;36:27-42.
  18. 厚生労働省. 授乳・離乳の支援ガイド. 2007年. 2007.
  19. 神野慎治, 中村吉孝, 菅野貴浩他. 人工栄養児のエネルギーおよび各栄養素の摂取量. *ミルクサイエンス.* 2014;63:63-9.

### CQ3 輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？

**推奨 3** 輸血歴のある新生児に対しては、経口鉄剤投与をおこなってもよい。(C)

#### 【背景】

新生児、とりわけ早産児では、早期貧血、早産に伴う合併症および採血による血液喪失などにより貧血に陥りやすく、かつ重症例では赤血球輸血を要する。全血 200mL 由来の赤血球濃厚液 1 単位 (140mL) には鉄が約 100mg (約 0.7mg/mL) 含まれ<sup>(1)</sup>、輸血により相当量の鉄負荷も行われることになる。鉄代謝は生体内では能動的な排泄機構がなく半閉鎖回路を形成しており容易に鉄過剰となりうる。

#### 【科学的根拠の詳細】

CQ3 および PIC07 に合致する、輸血歴のある新生児を対象とした、経口鉄剤の有効性を検討した質の高い RCT は見出せなかった。そこで、貧血に対して経口鉄剤投与と、輸血療法が併用された新生児を対象にした RCT で検討を行った。経口鉄剤の高用量と低用量で比較した RCT 2 編、早期投与と後期投与で比較した RCT 1 編、および rHuEPO 併用と非併用で比較した RCT 1 編が検索された。さらに、鉄過剰に起因する合併症と考えられる ROP、NEC、PVL、BPD の発症率を検討した RCT 1 編を加えて検討した。

#### 1. 輸血療法に加えて経口鉄剤の異なる投与方法についての検討

##### 1) 経口鉄剤の高用量と低用量での RCT

Nazir ら<sup>(2)</sup>は、rHuEPO を受けた在胎 32 週未満の早産児を対象に、経口鉄剤 6mg/kg/日と 12mg/kg/日投与に分けて RCT を行った。両群ともに rHuEPO は 1200IU/kg/週を投与され、輸血療法は両群間で同様の基準で行われた。経腸栄養が 50mL/kg/日以上になった時点より経口鉄剤(硫化鉄)を開始し、開始後 4 週と 6 週で鉄動態を評価した。両群間で輸血量に有意差は認められず、敗血症の罹患率にも有意差はなかった。

Bader ら<sup>(3)</sup>は、在胎 34 週未満かつ出生体重 1750g 未満の早産児を対象に、経口鉄剤 8mg/kg/日と 16mg/kg/日投与での RCT を行った。それぞれの群において rHuEPO 900 $\mu$ g/kg/週を 4 週間投与され、同一の輸血基準に基づいて輸血療法が行われた。輸血例は 8mg/kg/日投与群では 2 例(輸血回数は 2 回と 1 回)で、16mg/kg/日投与群では 1 例(輸血回数は 3 回)と両群間で有意差なく、合併症にも有意差はなかった。

##### 2) 経口鉄剤の早期投与と後期投与での RCT

Joy ら<sup>(4)</sup>は、在胎 37 週未満かつ出生体重 1000~1500g の早産児を対象に、経口鉄剤 2mg/kg/日を生後 2 週からと生後 6 週から開始する RCT を行った。両群間では生後 12 週までの輸血回数や輸血量に有意差はなかった。また NEC、ROP、PVL などの合併症に差はなかった。

##### 3) rHuEPO 併用の有無での RCT

Bader D ら<sup>(5)</sup>は、在胎 34 週未満かつ出生体重 1750g 未満の早産児を対象に、rHuEPO の併用の有無で RCT を行った。rHuEPO 投与群では 300U/kg/日 $\times$ 3/週皮下投与を 4 週間行った。いずれの群においても生後 2 週から経口鉄剤 6mg/kg/日を開始し、同一の基準に基づいて輸血療法を行った。rHuEPO 投与群で有意に輸血例が少なく、総輸血量も非投与群では 213 $\pm$ 20mL に対して投与群は 22 $\pm$ 17mL と有意に減少した。

#### 2. 輸血療法の有無による有害事象の検討

Arnon ら<sup>(6)</sup>は、在胎 37 週未満の VLBWI を対象に、基準に基づく輸血療法の有無によって引き起こされる有害事象

を検討した。経口鉄剤投与は生後 4 週から 5mg/kg/日 で開始し、母乳栄養児では鉄添加母乳（鉄 0.35mg/100mL/日）で補充を行った。rHuEPO は投与せず、輸血基準は対象児の日齢と呼吸状態に基づいた Hct を設定し、設定値に達した場合のみ赤血球輸血 15～20mL/kg を行った。生後 8 週までの採血による喪失量は、輸血を受けた群では中央値 35（範囲：12～49）mL/kg で、受けなかった群の 18（8～26）mL/kg と比較して有意に多く、輸血量と喪失量はほぼ同量であった。両群間で ROP、NEC、PVL、BPD、敗血症の罹患率に有意差はなかった。

### 【科学的根拠のまとめ】

ある一定の基準に基づいて rHuEPO と輸血療法を受けた早産児を対象に、経口鉄剤の投与量および投与時期を検討した RCT では、輸血回数、輸血量および有害事象いずれにおいても有意差はなかった。一方、同様にある基準に基づいて経口鉄剤投与と輸血療法を受けた早産児を対象に、rHuEPO の有無を検討した RCT では、輸血回数と輸血量いずれにおいても有効性が認められた。輸血療法の有無による有害事象の検討では、喪失量と同量程度の輸血量であれば、ROP、NEC、PVL、BPD、敗血症の罹患率に有意差はなかった。

### 【科学的根拠から推奨へ】

CQ3 および PIC07 に合致する質の高い SR、RCT は見出せず、輸血療法を要する危険が高い外科疾患など合併症を有する新生児を対象とした経口鉄剤投与の有効性を検討した RCT も検索できなかった。そこで、貧血に対して輸血療法、rHuEPO や経口鉄剤投与を行われた早産児を対象とした RCT をもとに、経口鉄剤投与の有効性と有害事象の検討を行った。適正な基準に基づいた輸血療法を受けた早産児に対しては、経口鉄剤の有効性はなかったが、同様に有害事象もなかった。これらの検討に基づいて、輸血歴がある新生児に対しても、経口鉄剤投与を行ってもよいと結論づけた。

### 【参考文献】

1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究（平成 20 年度）研究代表者 小澤敬也 輸血後鉄過剰症の診療ガイド  
<http://www.jichi.ac.jp/zoketsushogaihan/tetsufinal.pdf>（2016 年 7 月 17 日アクセス）
2. Nazir S, Peverini R, L, Deming D, D, Hopper A, O, Vyhmeister NR. Comparison of 2 iron doses in infants receiving recombinant human. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156:540-44.
3. Bader D, Kugelman A, Maor-Rogin N, Weinger-Abend M, Hershkowitz. The role of high-dose oral iron supplementation during erythropoietin therapy for anemia of prematurity. J Perinatol. 2001;21:215-20.
4. Joy R, Krishnamurthy S, Bethou A, Rajappa M, Ananthanarayanan PH, Bhat BV. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99:105-09.
5. Bader D, Blondheim O, Jonas R, Admoni O, Abend-Winger M, Reich D, Lanir A, Tamir A, Eldar I, Attias D. Decreased ferritin levels, despite iron supplementation, during erythropoietin therapy in anaemia of prematurity. Acta Paediatr. 1996;85:496-501.
6. Arnon S, Dolfon T, Bauer S, Regev RH, Litmanovitz I. Iron supplementation for preterm infants receiving restrictive red blood cell transfusions: reassessment of practice safety. J Perinatol. 2010;30:736-40.

#### CQ4 輸血歴のある新生児への経口鉄剤はどのように投与すべきか？

**推奨 4** 輸血歴のある新生児に対しては、総輸血量および貯蔵鉄量を評価しながら、経口鉄剤投与を行うことが奨められる。(C)

#### 【背景】

生体内での鉄代謝は、鉄を保存し再利用しながら吸収を制御することで恒常性を保っており、吸収する機構こそあれ能動的に排泄できない半閉鎖回路である。新生児とくに早産児ではこの代謝機構が発達過程であるゆえ、鉄欠乏にも過剰にも陥る危険性が高い。鉄は生命活動に関わる微量元素である一方、過剰となれば Haber-Weiss 反応、続く Fenton 反応を介した Reactive Oxygen Species (ROS) 産生を触媒する。早産児における鉄過剰では、ROS による NEC、ROP、PVL、CLD などの合併症が危惧される。

#### 【科学的根拠の詳細】

CQ4 および PIC010 に合致する質の高い研究は見出せなかった。そこで、赤血球輸血では経静脈的に鉄を付加されると考え、鉄剤の経口投与と静注投与の併用とを比較した RCT2 編を抽出した。経口鉄剤投与下での輸血量の検討では、赤血球輸血基準の異なる RCT2 編を抽出した。輸血の安全性の評価では、輸血を受けた早産児を対象に、ROS と関連する合併症の罹患率を検討した。

#### 1. 鉄の経口投与と静注投与の併用による鉄動態の検討

Widness ら<sup>(1)</sup>は、在胎 31 週未満かつ出生体重 1300 g 未満の児を対象に、放射性同位標識した鉄ポリマルトース複合物の経口製剤と静注用製剤を用いて、①コントロール群：経口鉄剤 9 mg/kg/日を連日投与、② rHuEPO 群：経口鉄剤に加えて rHuEPO 900 U/kg を 3 日毎に皮下投与、③ rHuEPO かつ鉄剤静注群：経口鉄剤と rHuEPO に加えて静注鉄剤 2 mg/kg/日を連日投与、の 3 群に分けて、生体への鉄吸収と赤血球内への鉄の取り込みを解析した。コントロール群に比較して rHuEPO 群では Hb と Ret は高値であったが、赤血球内へ取り込み率に有意差はなかった。一方、rHuEPO かつ静注鉄群では赤血球内への取り込み、Hb と Ret および血清フェリチン値は、コントロール群と rHuEPO 群に比較して有意に高値であった。経口鉄剤の吸収率には 3 群で有意差はなかった。

Meyer ら<sup>(2)</sup>は、rHuEPO 600 U/kg/週の皮下投与を受けている在胎 33 週未満の VLBWI を対象に、経口鉄剤投与群(OG 群)として経口鉄剤 12mg/kg/日投与、非経口投与群(IVG 群)として静注鉄剤 6mg/kg を 1 週間ごと投与し、体重 1900g に達した時点もしくは生後 6 週時での鉄動態を比較検討した。OG 群のうち 2 例が介入後 1 週で赤血球輸血を受けるも、両群間で輸血率に有意差はなかった。また両群間で Hb と Ret に有意差はなかったが、血清フェリチン値は OG 群 136±65 μg/L に対し IVG 群 265±127 μg/L と、IVG 群で有意に血清フェリチン値が高く、OG 群 3 例 (15%) は基準範囲 (70 μg/L) 未満となった。両群での NEC や BPD および感染症の合併症率に有意差はなかった。

#### 2. 経口鉄剤投与下での輸血量の検討

Taylor ら<sup>(3)</sup>は、在胎 32 週未満の VLBWI を対象に、経腸栄養が 120mL/kg/日に達した時点で 2mg/kg/日の鉄強化乳に加えて経口鉄剤 2mg/kg/日の補充を行った群 (鉄補充群) と、鉄強化乳のみの群 (コントロール群) での鉄動態を解析した。輸血基準はガイドラインに準じ、出生体重と呼吸補助のレベルおよび日齢に応じて 1 回 20 mL/kg の赤血球輸血を行った。修正 36 週時の Hct と Ret は 2 群間で有意差なく、輸血率はコントロール群 53/74 例、鉄補充群 47/76 例で有意差はなかった。輸血量もコントロール群で中央値 20mL/kg (0~40mL/kg)、鉄補充群で中央値 20 mL/kg (0~40mL/kg) で有意差はなかった。また、両群間で NEC や BPD および感染症の合併症に有

意差を認めなかった。

Franz ら<sup>(4)</sup> は、体重 1300g 以下の早産児を対象に、経管栄養 100 mL/kg/日となった日より経口鉄剤 2 mg/kg/日より開始し、Hct が 30%未満で 4 mg/kg/日まで増量する早期投与群と日齢 61 より同様の方法で経口鉄剤の投与する後期投与群とで、日齢 61 の血清フェリチン値と ID の発症数を比較した。赤血球輸血は、Taylor らの輸血基準よりも厳格な基準に従った。日齢 61 での血清フェリチン値は両群間で有意差なく、日齢 14 以降の赤血球輸血率は早期群で 29/68 例、後期群で 44/65 例と後期投与群で有意に増加した。総輸血量は早期群で中央値 24 mL/kg、平均 39.5 mL /kg (0~283 mL/kg)、後期投与群で中央値 38 mL/kg、平均 54.1 mL/kg (0~223 mL/kg)であった。両群間で NEC、ROP、CLD、感染症などの合併症に有意差はなかった。

### 3. 経口鉄剤投与下での輸血の有無による鉄動態の比較

Arnon ら<sup>(5)</sup>は、在胎 37 週未満、出生体重 1500g 以下の児を対象に、生後 4 週から経口鉄剤 5 mg/kg/日を投与、あるいは母乳栄養児には鉄添加母乳（鉄として 0.35 mg/100mL/日）を投与し、輸血を受けた群（輸血群）と受けなかった群（非輸血群）で生後 8 週までの鉄動態の比較を行った。対象児には rHuEPO は投与せず、児の日齢と呼吸状態から基準となる Hct を設定し、基準値未満の場合のみ赤血球輸血 15~20mL/kg を行った。輸血群では失血量が 35 (12~49) mL/kg、非輸血群は 18 (8~26) mL/kg と輸血群で失血量が有意に多く、輸血時期は中央値で日齢 5 (1~41)、輸血量は 35mL (12~65mL) であった。生後 2、4、8 週では輸血群は Hb と血清鉄値およびフェリチン値が有意に高く、生後 4、8 週の可溶性トランスフェリンレセプター値 (sTfR) が有意に低値であった (p<0.05)。生後 8 週時の血清フェリチン値は輸血群 79 (43~107)  $\mu$ g/L、非輸血群 48 (22~89)  $\mu$ g/L で、いずれも正期産児の基準範囲 (115  $\mu$ g/L) より低値であった。両群で NEC、ROP、PVL、BPD、敗血症の罹患率に差はなかった。

#### 【科学的根拠のまとめ】

鉄剤静注投与は、経口投与に比較して血清フェリチン値が高値となることから、大量投与で鉄過剰の危険性がある。しかしながら検討した RCT では、ROS と関連する合併症の発症率には有意差は認めなかった。経口鉄剤の投与量あるいは投与時期を割り付けして、一定の基準に基づき輸血療法を行った場合、いずれの群においても総輸血量に有意差は認められなかった。同様に経口鉄剤投与を受けた児に、基準に基づいて輸血療法を行った場合、必要とした輸血量は失血量に相当した。いずれの RCT においても ROS と関連する合併症の発症率には有意差は認めなかった。

#### 【科学的根拠から推奨へ】

鉄剤経口投与では生体内の鉄バランスに対応して、腸管からの吸収は制御されている。しかしながら、鉄剤静脈投与ならびに赤血球輸血による鉄負荷では、このような制御機能は作用しないため鉄過剰の危険性がある。鉄過剰に対するモニタリングは、輸血量と血清フェリチン値が主な指標として用いられていた。血清フェリチン値は、生体の炎症、組織破壊および網内系の血球貪食亢進により上昇するため評価には注意を要する。骨髄不全による輸血依存例を対象とした診療ガイドでは、ヒト赤血球濃厚液 50mL/kg 以上および血清フェリチン値 500ng/mL 以上を小児の輸血後鉄過剰症の診断基準としている<sup>(6)</sup>。しかし、AOP を対象とした鉄過剰に関する質の高い研究はない。検討した RCT では、AOP に対する輸血療法において、失血量が多い場合や、輸血依存となる合併症を伴わない場合は、総輸血量が 100 mL/kg を超えることは稀であった。経口鉄剤が 16mg/kg/日と高用量を受けた場合も、輸血を要する例や血清フェリチン値が低値となる例が存在した。したがって推奨文は、「輸血歴のある新生児に対しては、総輸血量や貯蔵鉄量を評価しながら、経口鉄剤を投与することが奨められる」とした。

## 【参考文献】

1. Widness JA, Serfass RE, Haiden N, et al. Erythrocyte iron incorporation but not absorption is increased by intravenous iron administration in erythropoietin-treated premature infants. *J. Nutr.* 2006;136:1868-73.
2. Meyer MP, Haworth C, Meyer JH, et al. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J Pediatr* 1996;129:258-63.
3. Taylor TA, Kennedy KA. Randomized Trial of Iron Supplementation versus Routine Iron Intake in VLBW Infants. *Pediatrics* 2013;131:433-38.
4. Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, et al. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics* 2000;106:700-6.
5. Arnon S, Dolfen T, Bauer S, et al. Iron supplementation for preterm infants receiving restrictive red blood cell transfusions : reassessment of practice safety. *J Perinatol.* 2010;30:736-406.
6. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究（平成 20 年度）研究代表者 小澤敬也 輸血後鉄過剰症の診療ガイド  
<http://www.jichi.ac.jp/zoketsushogaihan/tetsufinal.pdf>（2016 年 7 月 17 日アクセス）

## CQ5 エリスロポエチン製剤投与中の新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？

**推奨 5** エリスロポエチン製剤投与中の未熟児貧血のリスクのある低出生体重児に対して、経口鉄剤投与を行うことが奨められる。(C)

### 【背景】

rHuEPO は AOP の治療として近年広く普及されている。rHuEPO を使用すると造血機能の亢進に伴い、貯蔵鉄は減少し、血清フェリチン値が低下することが分かっている<sup>(1)-(4)</sup>。早産児は鉄貯蔵量が少ないため、rHuEPO 使用中には適切な鉄剤の投与が必要となる。

### 【科学的根拠の詳細】

rHuEPO 使用中の新生児に対する経口鉄剤投与を検討した質の高い研究は 1 編の RCT のみであった。

Fujiu T ら<sup>(5)</sup>は、日齢 14~28 の出生体重 750-1499g を対象として (N=24)、rHuEPO 400IU/kg/週を皮下投与中に、経口鉄剤の投与の有無で血液データを比較する RCT を行った。経口鉄剤投与量は 4mg/kg/日である。登録時、2 週間後、4 週間後、終了時 (8 週間後)、終了 1 か月後に血液データの評価を行っている。いずれの時期も Ret や Hb、MCV は 2 群間で差はなかったが、フェリチン値は、終了時に 104(87~176)  $\mu\text{g/dL}$  対 52(40~80)  $\mu\text{g/dL}$  ( $p=0.03$ )、終了 1 か月後では 69(52~91)  $\mu\text{g/dL}$  対 34(21~45)  $\mu\text{g/dL}$  ( $p=0.01$ ) と、鉄剤投与無群と比較して鉄剤投与群の方がフェリチン値は有意に高値であった。なお、血清鉄値およびトランスフェリンはいずれの時期も有意差は認められず、一定の輸血基準の下で輸血例は両群ともなかった。この研究では、成長発達に関しては検討されていない。

### 【科学的根拠のまとめ】

rHuEPO 使用中に鉄剤を投与し評価した文献は多数あるが、投与方法が経口である文献で質の高い研究は 1 編のみである。Fujiu T らの研究<sup>(5)</sup>では、rHuEPO 投与中は、経口鉄剤投与によって貧血の改善に差はないが、ID の回避に対しては有効であった。成長発達の影響に関する科学的根拠は見出せなかった。

### 【科学的根拠から推奨へ】

rHuEPO 投与中の経口鉄剤投与は鉄代謝には効果があり、鉄貯蔵の改善は重症貧血予防に繋がる。成長発達予後の向上に関しての科学的根拠がないため、推奨グレードは C とした。採用された研究の対象が VLBWI であったため、推奨文の対象は AOP のハイリスクである低出生体重児とした。

### 【参考文献】

1. Maier RF, Obladen M, Scigalla P, et al, for the European Multicentre Erythropoietin Study Group. The effect of Epoetin Beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994;330:1173-78.
2. Meyer MP, Haworth C, Meyer JH, et al. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J Pediatr* 1996;129:258-63.
3. Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity. *Pediatrics* 1994;93:918-23.
4. Finch CA. Erythropoiesis, erythropoietin, and iron. *Blood* 1982;60:1241-46.

5. Fujiu T, Maruyama K, Koizumi T. Oral iron supplementation in preterm infants treated with erythropoietin. *Pediatr Int* 2004;46:635-39.

## CQ6 エリスロポエチン製剤投与中の新生児への経口鉄剤はどのように投与すべきか？

**推奨 6** エリスロポエチン製剤投与中の新生児には、鉄貯蔵を評価しながら経口鉄剤を投与する必要がある。特に、エリスロポエチン製剤投与後期には鉄欠乏に注意する。(C)

### 【背景】

rHuEPO 投与中は造血亢進に伴い、体内の鉄消費が亢進して、鉄剤の需要が増す<sup>(1)-(9)</sup>。また、鉄貯蔵の状況により腸管における鉄吸収が変化し、rHuEPO 投与の後半になると鉄欠乏が進行する<sup>(10)</sup>。

「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」では、すでに鉄剤の補充中であれば、2~3mg/kg/日程度の増量をすると記載している<sup>(11)</sup>。

### 【科学的根拠の詳細】

Aher SM らの SR<sup>(12)</sup>では、出生体重 2500g 未満、在胎週数 37 週未満の日齢 8~28 の児に対する rHuEPO 投与の輸血回避効果が検討されている。rHuEPO 投与量(500IU/kg/週未満と 500IU/kg/週以上)と鉄剤投与量(5mg/kg/日未満と 5mg/kg/日以上)でサブグループ解析をしている。本邦の現状に見合った rHuEPO 500IU/kg/週未満で、鉄剤投与量 5mg/kg/日以上の場合、3 編の研究(N=77)で検討したところ、1 回以上の輸血は、有意に減らせた(Typical RR 0.50, 95%CI [0.31, 0.79], typical RD -0.31, 95%CI [-0.49, -0.13], NNT3)。rHuEPO 500IU/kg/週未満で、鉄剤投与量 5mg/kg/日未満の場合、4 編の RCT(N=162)で検討したところ、有意に輸血例数は減らせた(Typical RR 0.54, 95%CI [0.41, 0.71], typical RD -0.36, 95%CI [-0.49, -0.22], NNT 3, 95%CI [2, 5])。つまり、鉄剤投与量の違いで輸血回避への効果は同程度であった。ここでは鉄剤投与方法での検討は行われていないので解釈に注意が必要である。

Bader D らの RCT<sup>(9)</sup>では、AOP を呈する出生体重 1750g 未満、在胎 34 週未満の生後 3~5 週の児に対して、rHuEPO 投与下で鉄剤投与量の違いによる比較検討を行なった(N=30)。rHuEPO は 300  $\mu$ g/kg/回を週 3 回、4 週間、皮下投与を行い、炭酸鉄経口投与を 8mg/kg/日あるいは 16mg/kg/日の投与量でランダム化比較検討した。鉄剤投与量によって貧血の程度に差はなく、4 週間での体重増加にも差はなかった。血清鉄値は、投与開始 2 週間後、3 週間後では低用量経口鉄剤に比べ高用量経口鉄剤の方が比較的高値を示した。フェリチン値は開始時、投与 2 週間後、投与 4 週間後で、経口鉄剤の低用量群に比べて高用量群の方がフェリチン値は低い傾向で、トランスフェリン飽和度は高値であった。このことは早産児の未熟な腸管では、鉄吸収に限度があることを示唆している。

Nazir S らの RCT<sup>(13)</sup>では、在胎 32 週未満、日齢 7 以上の早産児を対象に、r-HuEPO 1200IU/kg/週投与したときに、経口鉄剤投与量 6mg/kg/日および 12mg/kg/日で鉄欠乏状態を比較検討した。鉄剤投与は経腸栄養が 50ml/kg/日以上で問題ない場合に開始され、rHuEPO 投与開始から 10 日以内に経口鉄剤投与を開始した。64 名が登録され、12 名は完遂できず除外された(早期退院 9 名、NEC 1 名、食物耐性 2 名)。4 週間後と 6 週間後の血液データを収集し比較検討しており、2 群間で貧血の改善に差はなく、輸血例は両群ともにいなかった。経口鉄剤 6mg/kg/日および 12mg/kg/日では両群間でのフェリチン値の差はなかったが、それぞれの群で 4 週間後および 6 週間後のフェリチン値は経時的には有意に低下しており(p<0.01)、経口鉄剤を高用量投与しても鉄貯蔵量が減少することが示唆された。このことは、ある程度フェリチン値が増加すると、腸管からの鉄吸収は減少するからであると考察されている。

Fujiu T らの RCT<sup>(14)</sup>は、VLBWI の rHuEPO 投与中に経口鉄剤の有無で造血効果を比較検討した日本の研究である(N=24)。日齢 14~28 の VLBWI を対象に、rHuEPO 200IU/kg/回、週 2 回、8 週間皮下投与を全例に行い、経口鉄剤は 4mg/kg/日として、コントロール群は無投与として、登録時、2 週間後、4 週間後、終了時(8 週間後)、終了 1 か月後に Ret、Hb 値、MCV を両群で比較した。いずれの時期でも貧血に有意差はなく、両群ともに輸血例

はいなかった。また、フェリチン値は、両群ともに持続的に低下傾向を示し、コントロール群の方が低下率は大きく、rHuEPO投与4週間後以降でフェリチン値は有意に低下していた( $p < 0.05$ )。

Soubasi V らの RCT<sup>(15)</sup>では、早産児において鉄剤を併用した rHuEPO 投与が好中球産生や好中球機能に及ぼす影響するかを評価している。ここでは、rHuEPO 200U/kg を1日おきに皮下注射しながら、経口鉄剤投与量が12mg/kg/日の群 (rHuEPO+鉄剤高用量群)、4mg/kg/日の群 (rHuEPO+鉄剤標準量群)、rHuEPO 投与なしで、経口鉄剤 4mg/kg/日投与の群 (rHuEPO 非投与群) の3群で比較検討した。rHuEPO 投与群は rHuEPO 非投与群に比べ、フェリチン値が低下し、Hct (中央値) は有意に上昇していた。rHuEPO+鉄剤低用量群と rHuEPO+鉄剤標準量群との比較では、rHuEPO+高用量群の方が貧血は有意に改善していた (具体的数値記載なし)。

### 【科学的根拠のまとめ】

本邦の rHuEPO 投与量は 200IU/kg/回、週2回投与が標準的である。今回の検討した文献では、rHuEPO 投与量が比較的多く、日本の現状に合うものは2編のみ<sup>(12)(14)</sup>であった。(表4)

輸血回避への効果については、Aher らの SR<sup>(12)</sup>では、rHuEPO 500IU/kg/週以下の場合、鉄剤投与量の差で輸血例の減少は同程度であった。この研究では、鉄剤の投与方法が検討されていないので注意が必要である。Soubasi V らの RCT<sup>(15)</sup>でも、鉄剤投与量の差によって輸血回数に差は認められなかった。

貧血への効果については限定的で、鉄貯蔵については、Bader D らの RCT<sup>(9)</sup>では、経口鉄剤が8mg/kg/日と16mg/kg/日でフェリチン値に差はなく、鉄吸収には限度があり、経口鉄剤投与量は16mg/kg/日は必要ないことが示唆されている。また、Nazir S らの RCT<sup>(13)</sup>では、rHuEPO 投与量が1200 IU/kg/週と多いが、経口鉄剤12mg/kg/日でも鉄貯蔵が継時的にみると減少しており、ある程度フェリチン値が増加すると鉄吸収は減少することがわかった。Fujiu T らの RCT<sup>(14)</sup>では、鉄剤投与の有無で、貧血の程度には差がなかったが、rHuEPO 投与4週間後以降のフェリチン値には有意差を認めたため、鉄代謝的には rHuEPO 投与中は4mg/kg/日は必要と考えられた。

発達予後を検討した研究は見出せず、成長への効果は限定的であったが、成長への効果は認められた<sup>(12)</sup>。

### 【科学的根拠から推奨へ】

rHuEPO 投与中の鉄剤投与量によって貧血の改善に差はないが、rHuEPO 投与後にはフェリチン値が低下し、鉄剤投与は鉄貯蔵量に影響を与える<sup>(9)(13)(14)</sup>。報告によって rHuEPO 投与量は様々であり、rHuEPO 投与量は貧血の程度や鉄貯蔵状態に影響する<sup>(10)</sup>。また、高用量で経口鉄剤投与を行っても腸管吸収には限度がある<sup>(9)</sup>。

鉄貯蔵の観点からは経口鉄剤投与は必要と考えられ、rHuEPO 投与量を考慮して、Fujiu T らの研究を参考にすると少なくとも4mg/kg/日 (rHuEPO 400IU/kg/週下) は必要と考えられる。輸血回避の観点からは、鉄剤投与量が5mg/kg/日以上と5mg/kg/日以下では輸血回避に対する効果は変わらないことが示されている。

rHuEPO 投与開始による経口鉄剤投与量の適正量は明言できない。rHuEPO 投与中の鉄欠乏は後期になって生じるため、特に後期には鉄欠乏を評価しながら投与量の調節をするのがよい。評価基準については、図3を参照されたい。

表 4. CQ6 アブストラクトテーブル

デザイン	P	I	C	O
Bader D (RCT)	BW<1750g GA<34 週 生後 3-5 週	rHuEPO 300 $\mu$ g/kg/回 ×週 3 回 炭酸鉄 8mg/kg/日	rHuEPO 300 $\mu$ g/kg/回×週 3 回 炭酸鉄 16mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・貧血の程度に差なし。</li> <li>・高用量群の方が投与 2 週間後、4 週間後のフェリチン値が低値</li> <li>・4 週間後の体重増加差なし</li> </ul>
Aher SM (SR)	BW<2500g GA<37 週 日齢 8-28	rHuEPO>500IU/週	rHuEPO<500IU/週	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発達効果を評価した研究なし</li> <li>・成長効果あり (1 編)</li> <li>・8.5 週以降、血液検査値改善</li> </ul>
		経口鉄剤 5mg/kg/日以上	経口鉄剤 5mg/kg/日以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発達効果を評価した研究なし</li> <li>・経口鉄剤投与量 2-3mg/kg/日超えても有益性なし</li> </ul>
Nazir S (RCT)	GA<37 週 日齢 7 以上	rHuEPO 1200IU/kg/週 経口鉄剤 12mg/kg/日	rHuEPO 1200IU/kg/週 経口鉄剤 6mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・輸血施行症例なし</li> <li>・フェリチン値に有意差なし</li> <li>・貧血の改善に差なし</li> <li>・成長発達の評価なし</li> </ul>
Fujiu T (RCT)	BW 750-1500g 日齢 14-28	rHuEPO 200IU/kg/回 ×週 2 回 経口鉄剤 4mg/kg/日	rHuEPO 200IU/kg/回 ×週 2 回 経口鉄剤投与なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・輸血施行症例なし</li> <li>・鉄剤投与の有無で貧血の程度に差なし</li> <li>・rHuEPO 投与 4 週間以降のフェリチン値はコントロール群で有意に低下</li> <li>・成長発達の評価なし</li> </ul>
Soubasi V (RCT)	BW $\leq$ 1300g GA $\leq$ 31 週 生後 2-4 週	①rHuEPO 200IU/kg/回 を 1 日おき 経口鉄剤 12mg/kg/日 ②rHuEPO 200IU/kg/回 を 1 日おき 経口鉄剤 4mg/kg/日	経口鉄剤 4mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・rHuEPO 群では有意にフェリチン値低下し、Hct は有意に上昇。</li> <li>・経口鉄剤が多い方が有意に貧血は改善。</li> <li>・輸血は rHuEPO 投与で有意に少なかった。</li> <li>・成長発達の評価なし</li> </ul>

【参考文献】

1. Skikne BS, Cook JD. Effect of enhanced erythropoiesis on iron absorption. J Lab Clin Med. 1992;120:746-51.
2. Bechensteen AG, Halvorsen S, Hågå P, et al. Erythropoietin (Epo), protein and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity: effects on serum immunoreactive Epo, growth and protein and iron metabolism. Acta Paediatr. 1996;85:490-95.
3. 多田裕、石川昭、中畑龍俊他： エポエチンアルファ (KRN5702) の未熟児貧血に対する臨床第 I 相試験-非投与群を対照とした比較試験- 周産期医学. 1993;23:917-29.

4. Bader D, Blondheim O, Jonas R, et al. Decreased ferritin levels, despite iron supplementation, during erythropoietin therapy in anaemia of prematurity. *Acta Paediatr.* 1996;85:496-501.
5. Bechensteen AG, Hågå P, Halvorsen S, et al. Effect of low and moderate doses of recombinant human erythropoietin on the haematological response in premature infants on a high protein and iron intake. *Eur J Pediatr.* 1997;156:56-61.
6. Widness JA, Lombard KA, Ziegler EE, et al. Erythrocyte incorporation and absorption of <sup>58</sup>Fe in premature infants treated with erythropoietin. *Pediatr Res.* 1997;41:416-23.
7. Carnielli VP, Da Riolo R, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79:F44-8.
8. Kumar P. Erythropoietin and iron therapy for preterm infants. *J Pediatr.* 1999 ;134:520-2.
9. Bader D, Kugelman A, Maor-Rogin N, et al. The role of high-dose oral iron supplementation during erythropoietin therapy for anemia of prematurity. *J Perinatol.* 2001 ;21:215-20.
10. Halpérin DS, Félix M, Wacker P, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of infants with anaemia of prematurity. *Eur J Pediatr.* 1992 ;151:661-7.
11. 楠田聡、松波聡子、川口千晴他. 早産児に対する鉄剤投与のガイドライン 周産期医学 2006;36:767-78.
12. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 23:CD004868
13. Nazir S, Peverini RL, Deming DD, et al. Comparison of 2 iron doses in infants receiving recombinant human erythropoietin therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:540-4.
14. Fujiu T, Maruyama K, Koizumi T. Oral iron supplementation in preterm infants treated with erythropoietin. *Pediatr Int.* 2004 ;46:635-9.
15. Soubasi V, Roilides E, Tsantali C, et al. Influence of recombinant human erythropoietin on neutrophil function in premature neonates. *Cytokine* 1999 ;11:61-65.

## CQ7 新生児に対して、経口鉄剤投与中のモニタリングはどのようにすべきか？

推奨7 科学的根拠をもとに推奨できるモニタリング法はない。(推奨グレードなし)

### 【背景】

鉄剤投与中にモニタリングする必要性は、(1) 鉄の状態が適切な範囲に保たれているか？、および(2) 鉄過剰投与による悪影響はないか？を判断するため、の2点と推察される。(1) に関しては、さらに①赤血球における鉄状態の評価(すなわち鉄欠乏性貧血の有無)と、②体内における鉄欠乏状態の評価(貧血に関わらず鉄欠乏の評価)の側面に分けられる。いずれの面もEBMは存在せず、海外よりExpert Panelによってガイドラン<sup>(1)(2)(3)</sup>が刊行された。①は、Hb、MCVよりも鋭敏な指標としてReticulocyte Hb (CHR)やZinc Protoporphyrinが取り上げられた。CHR測定は普及しつつある一方でZinc Protoporphyrin測定は一般的に行われていない。また②ではFerritinが主流であるが、炎症の影響を受けるためCRPや $\alpha$ 1-acid glycoproteinを同時に測定することが推奨されている。いずれのガイドラインも炎症の影響を受けないマーカーとして、血中Transferrin Receptor-1の有用性が強調されているが、現時点では測定は一般的ではない。Hepcidinは鉄代謝のMaster Regulatorであるが、測定方法やその基準範囲は確立されていない。神経系の発達を考慮すれば、ミトコンドリアの電子伝達系ではCytochromeやFe-S clusterにより電子が移動するため、Non-Heme Tissue Ironを反映するBiomarkerが将来の課題となる。

(2) に関しては、鉄過剰の測定意義の根底には、過剰な鉄は有害であるという前提がある。FentonあるいはHarber Weiss反応によるラジカル産生が理論的根拠となっているが、それほど単純な機構ではない。鉄は原子核間結合力が強く最も安定な元素である。同時にd電子軌道に空きがあり複数の原子価を取ることができる遷移金属の一つでもある。通常はII価の還元型イオン( $\text{Fe}^{2+}$ , Ferrous)とIII価の酸化型イオン( $\text{Fe}^{3+}$ , Ferric)を行き来しているが、特殊な状況下ではIV価( $\text{Fe}^{4+}$ , Ferryl)やV価( $\text{Fe}^{5+}$ , Perferryl)としても存在し得る。Fenton反応では、Fe(II)により過酸化水素が還元されてHydroxyl Radical( $\text{HO}\cdot$ )が生じると考えられてきたが、近年では否定的な報告も多い。2014年に「120年ぶりにFenton反応の機構を明らかにした」と報道されたEnamiらの報告<sup>(4)</sup>では、 $[\text{Fe}(\text{IV})\text{O}^{2+}]$  Ferryl Iron Complexを含む分子種が検出され、従来想定されてきたHydroxyl Radical( $\text{HO}\cdot$ )は生成されなかった。このように試験管内の反応でも異論が多く、鉄が何らかのRadical/Oxidantを生成すると仮定しても、生成物も生成条件も不明であるため、どの酸化ストレスマーカーを測定すべきか不明のままである。

さらにNon-Transferrin-Bound Iron (NTBI)と総称される遊離鉄が、生体に悪影響を及ぼす可能性も考慮すべきである<sup>(5)</sup>。NTBIはTransferrinに結合していない鉄と解釈されるが、HemeやFerritinに結合していない鉄も含まれる。Transferrin飽和度が45%以上で出現し、主にIII価鉄でクエン酸と結合している。通常であれば早産児も含めた健常人ではNTBIは検出されないが、超早産児では輸血に伴いNTBIが生じ得ることが報告された<sup>(6)</sup>。経口投与での危険性は低いと想定されたが、近年健常成人に大量投与することで一過性にNTBIが生じることも示された<sup>(7)</sup>。しかしながら早産児に対して輸血を行っても酸化ストレスマーカーは上昇しないという報告<sup>(8)</sup>もあり、必ずしもNTBIの発生自体が生体に有害事象をもたらすと考えられない。さらにNTBIは細胞内鉄の過不足と関係なくDMT1/ZIP14経路で細胞内に取り込まれるのため、その有害性は細胞内に起こる可能性もある。早産児に経口鉄剤を投与して酸化ストレスマーカーを評価した研究として、Braekkeら<sup>(9)</sup>はGolden Standard MarkersのひとつであるIsopraneが、Ferrous Fumarate 18 mg/日を投与しても変化しないと報告した。依然体内-細胞内鉄量を制御するIRE-IRP systemやHepcidin-Ferroportin Systemが発達過程か不明のままであるが、

通常の投与用法では経口鉄剤投与による悪影響が生じる可能性は極めて低い。

### 【科学的根拠のまとめ】

モニタリングの有無で予後と比較するという研究は、検証研究として実現する可能性はあるとはいえ、成立し得ない。科学的根拠となる質の高い研究は見出せなかった。

### 【科学的根拠から推奨へ】

現時点では経口鉄剤投与中のモニタリングの推奨し得る測定項目や測定間隔を示すことはできない。しかしながら、Expert Panel によって作成されたガイドラインの推奨項目とカットオフの参考値を参考として提示する（図2、図3）。

図2. 鉄欠乏性貧血の診断

赤血球の鉄状態の評価 (鉄欠乏性貧血の診断)	
乳児期のcut-off(参考値)	
Hemoglobin	11 (g/dL)
MCV	74 (fL)
CHr Reticulocyte Hb	27.5 (pg)
RDW Red cell distribution width	14 (%以上)
ZnPP/heme Zinc protoporphyrin	80 ( $\mu$ mol/mol以上)

図3. 鉄欠乏の診断

体全体の鉄欠乏状態の評価 (鉄欠乏の診断)	
乳児期のcut-off(参考値)	
Ferritin (+CRP) ( $\mu$ g/L)	40 (<2m), 20 (4m) 10 (>6m), 5 (>9m)
TfR-1 Transferrin receptor	11 ( $\mu$ g/L以上)
TfS Transferrin saturation	10 (%)
Hepcidin	??

### 【参考文献】

1. Baker RD, Greer FR;Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics 2010;126:1040-50.
2. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition.

- Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:119-129.
3. Kleinman RE1, Domellöf M, Georgieff MK, et al. Mead Johnson Pediatric Nutrition Institute Iron Expert Panel. *J Pediatr.* 2015;167(Suppl):S1-49.
  4. Enami S, Sakamoto Y, Colussi AJ. Fenton chemistry at aqueous interfaces. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:623-628.
  5. Brissot P1, Ropert M, Le Lan C, et al. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820:403-410.
  6. Hirano K, Morinobu T, Kim H, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84: 188-93.
  7. Brittenham GM, Andersson M, Egli I, et al. Circulating non-transferrin-bound iron after oral administration of supplemental and fortification doses of iron to healthy women: a randomized study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:813-820.
  8. Dani C, Martelli E, Bertini G et al. Effect of blood transfusions on oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F408-411.
  9. Braekke K1, Bechensteen AG, Halvorsen BL, et al. Oxidative stress markers and antioxidant status after oral iron supplementation to very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2007;151:23-28.

**【背景】**

鉄過剰は Fenton 反応によりフリーラジカルの産生を招く。早産児は鉄代謝機構の未熟性により鉄過剰に陥りやすく、抗酸化能が低いため酸化ストレスの危険性が高い。これまで酸化ストレスと NEC、ROP、CLD、IVH との関連が報告されてきた<sup>(1)</sup>。しかしながら多くの文献では、経口鉄剤投与での明らかな有害事象は報告されていない。さらに経口鉄剤により酸化ストレスが増加するという科学的根拠は見出せず、高用量の経口鉄剤により消化器症状が認められたという報告に限られる。加えて症状出現時に投薬中止や休薬方法についての科学的根拠も見出していない。経口鉄剤の一般的な副作用として便秘や下痢などの消化器症状の他に、早産児では NEC との関連を検討する必要がある。

**【科学的根拠】**

科学的根拠となる質の高い研究は見出せなかった。そこで高用量経口鉄剤の副作用に関する文献を検索した。

**<附記：高用量経口鉄剤の副作用に関する検討>**

D. Bader ら<sup>(2)</sup>は、在胎 34 週未満、出生体重 1750g 以下、出生 3～5 週の早産児 30 例を対象に、経口鉄剤 8 mg/kg/日 (Low-dose 群) と、16 mg/kg/日 (High-dose 群) で RCT を行った。High-dose 群の 4 例、Low-dose 群の 1 例で NEC の症状を伴わない血便が認められたが、その頻度に有意差はなかった。5 例中 3 例は投与を中止し、2 例は 1 週間後に血便が繰り返さないことを確認後に再開された。血便は鉄剤投与によるものではなく、ミルクアレルギーなど器質的疾患と関連が考察されている。

Bechenstreen AG らの RCT<sup>(3)</sup>では、rHuEPO 投与下で 18～36 mg/kg/日の経口鉄剤 (フマル酸塩鉄) 投与を行ったが、明らかな副作用は出現しなかった。

**【科学的根拠から推奨へ】**

経口鉄剤による副作用に関する質の高い研究は見出せず、高用量投与により血便などの消化器症状を呈した報告があった。そこで「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」<sup>(4)</sup>を踏襲して、「経口鉄剤投与中は消化器症状の出現に注意をすること」を推奨文とした。

**【参考文献】**

1. Buonocore G, Perrone S, Bracci R. Free radicals and brain damage in the newborn. *Binl Neonate* 2001;79:180-6.
2. D. Bader. The Role of High-dose Oral Iron Supplementation During Erythropoietin Therapy for Anemia of Prematurity. *Journal of Prematurity* 2001;21:215-20.
3. Bechenstreen AG, Havorsen S, Haga P, et al. Erythropoietin, protein and iron supplementation and the prevention of anemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1993;69:19-23.
4. 楠田聡、松波聡子、川口千晴他. 早産児に対する鉄剤投与のガイドライン 周産期医学 2006;36:767-78.

## < 9 >付表

### 1. 低出生体重児用調製粉乳組成表

品名	GPP	LW	ネオミルクPM	低体重用ミルク
会社	森永	明治	雪印	アイクレオ
蛋白(g)	13.5	13.4	13.2	12.6
脂質(g)	27	17.8	20.7	27.8
炭水化物(g)	53.8	63.8	60.6	54.6
灰分(g)	3	2.5	2.7	3
水分(g)	2.7	2.5	2.8	2
エネルギー(g)	510	467	480	519
鉄(mg)	10	10	10	5.7

### 2. 我が国で使用されている経口鉄剤一覧

経口鉄剤名	一般名	剤形
インクレミン <sup>R</sup>	ピロリン酸第二鉄	シロップ
フェロミア <sup>R</sup>	クエン酸第一鉄	顆粒、錠
スローフィー <sup>R</sup>	硫酸第一鉄	錠
フェロ・グラデュメット <sup>R</sup>	硫酸第一鉄	錠
フェルム <sup>R</sup>	フマル酸第一鉄	カプセル

### 3. 人工乳哺育量から算出した日本における人工栄養児の鉄分摂取量

月齢(人)	哺育量(ml/日)	エネルギー(kcal/kg/日)	鉄分(mg/kg/日)
1/2-1(49)	819 ± 109	137 ± 20	1.6 ± 0.2
1-2(161)	834 ± 137	128 ± 22	1.5 ± 0.3
2-3(66)	869 ± 136	103 ± 18	1.2 ± 0.2
3-4(115)	864 ± 153	91 ± 16	1.1 ± 0.2
4-5(101)	869 ± 169	84 ± 17	1.0 ± 0.2
5-6(86)	928 ± 147	84 ± 17	1.0 ± 0.2

\*1 対象: 正期産児  
 \*2 明治報告値: 神野、他「人工栄養児のエネルギーおよび各栄養素の摂取量」、Milk Science(2014) 63: 63-69  
 \*3 エネルギー摂取量に「明治ほほえみ」の鉄含量(1.2 mg/100kcal)を掛け合わせて算出